

盐酸维拉帕米自乳化缓释片的研制及释药行为的探讨

张 瑛, 张钧寿*, 陈国广, 张 芳, 王 猛

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

摘 要 目的 探索固体自乳化释药系统, 研制自乳化缓释片, 考察体外释药行为。方法 以盐酸维拉帕米(Verapamil Hydrochloride, VH)为模型药物, 以吐温 80(Tween80), 豆磷脂(sbp)为乳化剂, 以羟丙甲纤维素(HPMC), 卡波普(carbopol)为骨架材料, 制备自乳化缓释片。结果 以含吐温 80 和豆磷脂 10%, 羟丙甲纤维素和卡波普 30% 的处方乳化效果好, 体外释药符合要求。结论 通过调节乳化剂和骨架材料的比例, 可以获得理想的自乳化固体缓释制剂。

关键词 自乳化药物传递系统; 缓释片; 盐酸维拉帕米

中图分类号: R944.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)03-0208-03

自乳化传递系统(self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS)是包含油相、乳化剂、助溶剂的固体或液体系统, 乳化所需要的自由能非常低, 在体外 37℃ 水浴, 温和搅拌下或体内胃肠道的蠕动下自发成乳, 形成微小的乳滴^[1]。SEDDS 在体内的乳化情况主要取决于两个因素: 油滴粒径及 ζ 电位。油滴粒径越小, 比表面积越大, 越利于药物的释放与吸收。 ζ 电位越大, 乳滴间斥力就越大, 乳剂越稳定^[4-8]。因为要考虑口服药物的安全性, SEDDS 一般采用毒性较低的非离子乳化剂和天然乳化剂, 也可以采用混合乳化剂。SEDDS 物理稳定性好, 并且体积小, 它是比乳剂更好的口服给药形式^[8]。

药物的吸收与其晶型、性状有着明显的关系。盐酸维拉帕米是用于治疗高血压疾病的常规药物, 研究发现它在微碱环境有呈现油状物的性质。本文利用该特点以其作为模型药物, 以吐温-80 和豆磷脂为乳化剂, 以羟丙甲纤维素和卡波普为骨架材料, 优化处方制备了符合 24 h 释放要求的自乳化亲水凝胶缓释片, 以期进一步提高生物利用度。

1 药品与仪器

TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂), 78X 性片剂四用测定仪(上海黄海制药厂), ZRS-4 智能溶出实验仪(天津大学无线电厂), 752 型紫外

分光光度计(上海第三分析仪器厂), Deltis 320-S PH 计(Mettler Toledo 仪器有限公司), 磁力加热搅拌器(常州国华电器有限公司), XSP-15 显微镜(上海光学仪器厂), 盐酸维拉帕米(中国药科大学), 羟丙甲纤维素(上海卡乐康包衣技术有限公司), 卡波普(美国 BFGoodrich 公司), 豆磷脂(上海磷脂一厂, 口服级), 吐温-80(无锡民丰试剂厂), 碳酸钠、碳酸氢钠、硬脂酸镁、乙醇、盐酸均为分析纯。

2 实验方法

2.1 自乳化缓释片的制备

2.1.1 缓释片的 pH 值 精密称取定量盐酸维拉帕米原料加入定量缓冲盐溶液中, 37℃ 水浴, 电动搅拌, 转速为 50 r/min, 每隔 30 min 观察一次溶液中油滴呈现状况。初步确定缓释片的 pH 值。

2.1.2 乳化剂的用量 选取不同比例的吐温 80 和豆磷脂与缓冲盐, 盐酸维拉帕米共同制粒, 取定量(相当于一片的量)颗粒溶于定量蒸馏水中, 电磁搅拌, 转速为 50 r/min。取乳液涂片, 于 1600 倍显微镜下观察乳滴粒径和数量。以此确定乳化剂的用量。

2.1.3 骨架材料的用量 在乳化剂和缓冲盐确定的基础上, 选取不同比例的 HPMC 和 carbopol, 将药物与辅料充分混合均匀, 用无水乙醇制软材, 24 日

不锈钢筛制粒, 45℃干燥, 8.5 mm 浅凹冲压片, 硬度 7±0.5 kg。

2.2 标准曲线的制备

精密称取盐酸维拉帕米约 20 mg, 置 100 ml 容量瓶中, 加人工胃液溶解定容, 制得储备液。精密吸取该液 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 ml 于 10 ml 容量瓶中, 加人工胃液稀释定容, 280 nm 处测定吸收度(A), 与对应的浓度(c)作线性回归, 得标准曲线方程: $c(\mu\text{g/ml})=0.1671A+0.00175, r=0.99996$ 。

2.3 释放度的测定

依据中国药典 2000 版附录溶出度测定第一法, 释放介质(人工胃液)900 ml, 温度 37±0.5℃, 转速为 50 r/min, 于 1, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24 h 各取样 5 ml(同时补加等量介质), 释放液经微孔滤膜过滤, 于 280 nm 处测定吸收值 A, 计算累积释放百分率。

3 结果与讨论

3.1 盐酸维拉帕米在不同介质中的状况观察

研究发现, 随着缓冲液 pH 值的增高, 油滴出现时间提前。当 pH 值分别为 7.6, 7.8, 8.0 时, 油滴出现时间分别为 4.2, 2.5, 0.2 h, 并且 VH 转变成油状分子态的数量明显增多。但考虑到高血压病人需长期用药的特点, 处方 pH 值又不能太高, 因此当 pH=8.0 时, 油滴 0.2 h 出现, 符合实验要求。

3.2 盐酸维拉帕米自乳化后的乳滴粒径结果观察
乳滴粒径见表 1 和图 1, 可知 Fg 处方粒径最小。

Tab 1. Composition of emulsifier.

	a(2%)	b(5%)	c(10%)	d(15%)
A(1:2)	Fa	Fb	Fc	Fd
B(1:1)	Fe	Ff	Fg	Fh
C(2:1)	Fi	Fj	Fk	Fl

a, b, c, d: emulsifier/tablet (g/g) A, B, C: sbp/Tween80 (g/g)

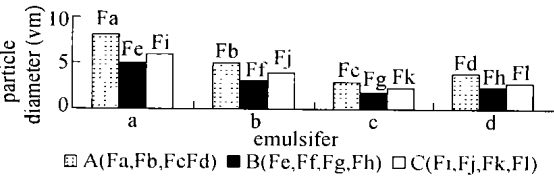


Fig 1. The particle diameter of different formulation.

实验证明, 乳滴粒径的大小与豆磷脂和吐温的总量以及二者的比例都有关系, 并非越多越好。当

乳化剂的总量为 10% 的时候, 所得处方粒径比较小。进一步优化, 将豆磷脂与吐温的比例分别从 1:2 调至 2:1, 结果以 1:1 的处方粒径最小。

3.3 体外释药

论文在上述两步的基础上, 辅以亲水性阻滞剂作为骨架材料, 通过调整骨架材料的用量和比例, 得到 9 个处方, 如表 2 所示, 其释药曲线如图 2 所示。阻滞剂总量越多, 释药越慢^[8]。在一定的范围内, HPMC 越多, 释药越慢。分别用表述 Fick's 第一定律的 Higuchi 方程以及反应扩散和骨架溶胀综合作用的单指数方程对 9 个处方的释药参数进行回归处理, 结果表明以 Higuchi 方程拟合更为合理。根据回归方程求得各处方的释药参数 T₁₅, T₅₀, T₉₀ 见表 3。由结果可知, 含阻滞剂 30%, HPMC 和 carbopol 为 1:3 的处方 F₅, 释放 15% 药量需要 1 h 左右, 释放 50% 药量需要 8 h 左右, 23 h 释药 90%, 这与预先的设计要求相符合。

Tab 2. Composition of filler

B (g/g)	A(g/g)		
	20%	30%	40%
1:4	F ₁	F ₂	F ₃
1:3	F ₄	F ₅	F ₆
1:2	F ₇	F ₈	F ₉

A: filler/tablet B: HPMC/ carbopol

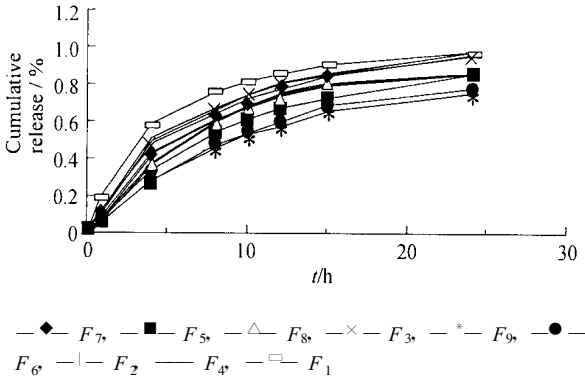


Fig 2. Release profile of VH sustained release tablet

9 个处方的 Higuchi 拟合方程如下:

$F_1: Q\% = 0.2014t^{1/2} + 0.1073, r = 0.9469$
 $F_2: Q\% = 0.2179t^{1/2} - 0.0025, r = 0.9695$
 $F_3: Q\% = 0.2015t^{1/2} - 0.0671, r = 0.9873$
 $F_4: Q\% = 0.2106t^{1/2} + 0.0257, r = 0.9590$
 $F_5: Q\% = 0.2145t^{1/2} - 0.0145, r = 0.9749$
 $F_6: Q\% = 0.1904t^{1/2} - 0.0957, r = 0.9879$
 $F_7: Q\% = 0.1999t^{1/2} - 0.0114, r = 0.9671$

$$F_8: Q\% = 0.2062t^{1/2} - 0.0404, \quad r = 0.9695$$
$$F_9: Q\% = 0.1811t^{1/2} - 0.0894, \quad r = 0.9862$$

Tab 3. Release parameters of VH sustained release tablet

	F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	F_6	F_7	F_8	F_9
T_{15}	0.05	0.49	0.59	0.35	1.16	1.67	0.65	0.85	1.75
T_{30}	3.80	5.32	5.75	5.07	7.92	9.79	6.54	6.87	10.6
T_{90}	15.5	17.2	18.2	17.2	23.0	27.3	20.8	20.8	29.8

药物口服之后, 通常在胃内滞留 2 h 左右, 这段过程中, 胃液只能少量透过片剂表面, 未能到达片芯, 因此药片尚不能形成完整的凝胶层, 胃酸只中和片剂表面的缓冲盐, 不改变片芯 pH 值。服药 2 h 后, 片剂到达幽门附近, 此部位 pH 值已达 5~6, 片剂中的缓冲盐足以克服弱酸性介质, 而保持在 pH 8.0。在剂型中加入阻滞剂, 一方面可以减缓胃酸对药片 pH 值的改变, 从而保证乳化所需要的 pH 值; 另一方面使乳滴缓慢地从骨架中游出, 以达到长效的目的。文献报道^[9], SEEDS 用于压力控释系统给药, 将药物的生物利用度提高 7~9 倍。本文根据上述理论, 以 HPMC、carbopol 为骨架材料, 以 Tween80、sbpc 为乳化剂, 辅以缓冲盐, 制备了自乳化亲水凝胶缓释片, 经过筛选获得最佳处方 F₅, 有待于进行体内研究。

参 考 文 献

[1] Kommu TR, Gurley B, Khane MA, *et al.* Self-emulsifying drug

delivery systems (SEEDS) of Coenzyme Q10: fomulation development bioavailability assessment[J] . *Int J Pharmace.* 2001, **212**: 233-246.

[2] Gershanik T, Halatner E, *et al.* Charge-dependent interaction of self-emulsifying oil fomulations with Caco-2 cells monolayers: binding effects on barrier function a and cytotoxicity[J] . *Int J Pharmace.* 2001, **211**: 29-36.

[3] Kim JY, Ku YS. Enhanced absorption of indomethacin after oral or rectal administration of a self-emulsifying system containing indomethacin to rats[J] . *Int J Pharmace.* 2001, **194** 81-89.

[4] Tatyana Gershanik, Sharon Benzno, Simon Benita. Interaction of self-emulsifying lipid drug delivery system with the everted rat intestinal mucosa as a function of droplet size and surface charge[J] . *Pharmace Res.* 1998, **15**(6), 863-869.

[5] Pouton CW. Fomulation of self-emulsifying drug delivery systems [J] . *Adv Drug Del Rev.* 1997, **25** 47-58

[6] Merrick L. Shively characterization of oil in water emulsions prepared from solid-state emulsions; Effect of matrix and oil phase[J] . *Pharm Res.* 1993, **10**(8), 1153-1156.

[7] Chaman SA, Chaman WN, Rogge M, *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems; Fomulation and biopharmaceutic evaluation of a invesigational lipophilic compound[J] . *Pharm Res.* 1992, **9**(1), 87-93.

[8] 陆 彬. 药物新剂型与新技术[M] . 北京: 人民卫生出版社 . 1998, 53.

[9] Shibata N, Ohno T, Shimokawa T, *et al.* Application of pressure-controlled colon delivery capsule to oral administration of glycyrrhizin in dogs[J] . *J Pharm Pharmacol.* 2001, **53**(4), 411-417

Development of Verapamil Hydrochloride Self-Emulsifying Sustained-Release Tablets and Exploration of Released Character

ZHANG Ying, ZHANG Jun-Shou, CHEN Guo-Guang, ZHANG Fang, WANG Meng
Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT **AIM** Self-emulsifying drug delivery systems were studied. Verapamil Hydrochloride self-emulsifying sustained-release tablets were developed and evaluated *in vitro* release characteristics. **METHODS** The Verapamil Hydrochloride formulations were screened according to the designed *in vitro* release rate by the use of Tween80, Sbpc as emulsifier and HPMC, and carbopol as the gel matrix. **RESULTS** The self-emulsifying sustained-release tablets prepared containing 10% emulsifier and 30% gel matrix were preferable. **CONCLUSION** Adjusting the ingredients of fomulation may obtain the desirable self-emulsifying sustained-release tablets.

KEY WORDS Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS); Sustained-release tablets; Verapamil hydrochloride

©1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>